

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**BEHÇET ÜVEİTİ OLAN HASTALARDA MİKROPERİMETRİ
VE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. MEHMET FATİH KAĞAN DEĞİRMENCİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. F. NİLÜFER YALÇINDAĞ**

ANKARA 2018

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

| | |
|---|--|
| Adı, Soyadı : Dr.Mehmet Fatih Kağan Değirmenci | Sınav tarihi: 07 / 12 / 2018 |
| Anabilim/Bilim Dalı : Göz Hastalıkları AD | |
| Tez Danışmanı : Prof.Dr.Fatime Nilüfer Yalçındağ | |

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Behçet Üveiti Olan Hastalarda Mikroperimetri ve Optik Koherens Tomografi Bulgularının Değerlendirilmesi

Tezin Niteliği: Ana Dal Uzmanlık Tezi Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: 1 2 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

Kabulüne

Reddine

Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

Oy birliği Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Fatime Nilüfer Yalçındağ

Jüri Başkanı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim

Prof.Dr.Şefay Ayşun İdil

Jüri Üyesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç.Dr.Sirel Gür Güngör

Jüri Üyesi

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**BEHÇET ÜVEİTİ OLAN HASTALARDA MİKROPERİMETRİ
VE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ BULGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. MEHMET FATİH KAĞAN DEĞİRMENCİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. F. NİLÜFER YALÇINDAĞ

ANKARA 2018

ÖNSÖZ

Öncelikle bu çalışmanın her aşamasında bana destek olan, yardımlarını esirgemeyen ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. F. Nilüfer Yalçındağ'a,

Eğitim sürecimde ve yetişmemde büyük katkıları olan başta Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Figen Şermet'e, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Emin Özmert, Prof. Dr. Aysun İdil, Prof. Dr. Kaan Gündüz, Prof. Dr. Huban Atilla, Prof. Dr. Ömür Gündüz, Prof. Dr. Banu Hoşal, Prof. Dr. Oya Tekeli ve Doç. Dr. Sibel Demirel'e,

Asistanlık sürecimde katkı ve desteklerini esirgemeyen içten ve güleryüzlü olan asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalıştığımız kliniğimiz sekreter, hemşire ve diğer personeline,

Hayatımın her aşamasından karşılıksız sevgi ve desteğini esirgemeyen ve ömrüm boyunca yanımda olacağına inandığım aileme,

Sonsuz minnetlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Fatih Kağan Değirmenci

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| İÇİNDEKİLER..... | iii |
| KISALTMALAR DİZİNİ..... | vii |
| TABLolar DİZİNİ..... | ix |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. Behçet Hastalığı..... | 3 |
| 2.1.1. Epidemiyoloji..... | 3 |
| 2.1.2. Etiyopatogenez..... | 4 |
| 2.1.2.1. Genetik Faktörler..... | 4 |
| 2.1.2.2. Enfeksiyon..... | 5 |
| 2.1.2.3. İmmünolojik Değişiklikler..... | 5 |
| 2.1.2.4. Endotel Aktivasyonu, Pıhtılaşma ve Fibrinolitik Sistem Anormallikleri..... | 6 |
| 2.1.2.5. Çevresel Faktörler..... | 7 |
| 2.1.3. Klinik Bulgular..... | 7 |
| 2.1.3.1. Deri ve Mukoza Bulguları..... | 7 |
| 2.1.3.1.1. Oral Aftöz Ülser..... | 7 |
| 2.1.3.1.2. Genital Ülser..... | 8 |
| 2.1.3.1.3. Diğer Deri Bulguları..... | 8 |
| 2.1.3.2. Göz Tutulumu..... | 9 |
| 2.1.3.3. Eklem Tutulumu..... | 11 |
| 2.1.3.4. Nörolojik Tutulum..... | 11 |
| 2.1.3.5. Vasküler Tutulum..... | 11 |
| 2.1.3.6. Gastrointestinal Sistem Tutulumu..... | 12 |
| 2.1.3.7. Diğer bulgular..... | 12 |
| 2.1.4. Laboratuvar Bulguları..... | 12 |
| 2.1.5. Tanı Kriterleri..... | 13 |
| 2.1.6. Göz Tutulumu Tanı ve Takibinde Kullanılan Yardımcı Yöntemler..... | 13 |
| 2.1.6.1. Floresein Anjiyografi (FA)..... | 13 |
| 2.1.6.2. Optik Koherens Tomografi (OKT)..... | 14 |
| 2.1.6.3. Mikroperimetre..... | 15 |
| 2.1.7. Behçet Hastalığına Bağlı Üveitin Tedavisi..... | 15 |
| 2.1.7.1. Kortikosteroidler..... | 16 |
| 2.1.7.2. Midriyatik ve Sikloplejikler..... | 16 |
| 2.1.7.3. Konvansiyonel İmmüsupresif İlaçlar..... | 17 |

| | |
|--|----|
| 2.1.7.3.1. Azatioprin (AZA)..... | 17 |
| 2.1.7.3.2. Siklosporin A (Cs-A)..... | 17 |
| 2.1.7.4. Biyolojik Ajanlar | 17 |
| 2.1.7.4.1. İnterferon alfa-2a (IFN- α)..... | 18 |
| 2.1.7.4.2. Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) İnhibitörleri | 18 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 20 |
| 3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri..... | 20 |
| 3.2. Verilerin Toplanması..... | 20 |
| 3.3. İstatistiksel Analiz | 21 |
| 4. BULGULAR..... | 22 |
| 5. TARTIŞMA..... | 24 |
| 6. SONUÇLAR..... | 28 |
| ÖZET | 29 |
| SUMMARY | 31 |
| KAYNAKLAR..... | 33 |

KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|---------------|--|
| AZA | : Azatioprin |
| BH | : Behçet hastalığı |
| CCR | : G protein ilişkili kemokin reseptörü |
| Cs-A | : Siklosporin A |
| dB | : Desibel |
| EDI | : “Enhanced depth imaging” |
| EİDGK | : En iyi düzeltilmiş görme keskinliği |
| EN | : Eritema nodozum |
| ERAP | : Endoplazmik retikulum aminopeptidaz |
| FA | : Floresein anjiyografi |
| FUT | : Fukozil transferaz |
| FZ | : Fotoreseptör zon |
| GİB | : Göz içi basıncı |
| GİS | : Gastrointestinal sistem |
| HLA | : İnsan lökosit antijeni |
| IFN- α | : İnterferon alfa-2a |
| Ig | : İmmüoglobulin |
| IL | : İnterlökin |
| ISG | : Behçet Hastalığı için Uluslararası Çalışma Grubu |
| KLRC | : Killer hücre benzeri reseptör |
| KMÖ | : Kistoid maküla ödemi |
| logMAR | : Minimum çözünürlük açısının logaritması |
| MP | : Mikroperimetre |
| RPE | : Retina pigment epiteli |
| SD-OKT | : Spektral domain-optik koherens tomografi |
| SMK | : Santral maküla kalınlığı |
| STAT | : Sinyal transdüseri ve transkripsiyon aktivatörü |
| Th | : Yardımcı T hücresi |

TNFAIP : Tumor nekrotizan faktor alfa ile induklenmis protein

TNF- α : Tumor nekrosis faktor-alfa



TABLULAR DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1. Behçet Hastalığında Görülebilen Göz Bulguları | 10 |
| Tablo 2. Behçet Hastalığı Uluslararası Tanı Kriterleri (ISG Tanı Kriterleri). Kesin tanı için ilk bulguya ek olarak diğer dört bulgudan en az ikisinin varlığı gerekmektedir..... | 13 |
| Tablo 3. Fotoreseptör zon (FZ) ve retina pigment epiteli (RPE) hasarı bulunan ve bulunmayan gözlerin mikropere metre sonuçları | 22 |



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH) otoinflamatuvar ve otoimmün özellikler gösteren multisistem bir vaskülitir. İlk olarak Türk dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında oral/genital ülser ve göz bulgularını içeren üç semptom kompleksi şeklinde tanımlanmıştır. Tekrarlayan oral aftöz ülserler, genital ülserler, üveit ve cilt lezyonlarının yanı sıra santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve kardiyovasküler sistem tutulumu ile karakterize bir hastalıktır.

Behçet hastalığı özellikle Akdeniz ve Doğu Asya arasındaki, tarihi “İpek Yolu” olarak bilinen bölgelerde yer alan toplumlarda oldukça sık görülmektedir (1-3). Hastalık genellikle ikinci ve üçüncü dekattaki genç erişkinleri etkilemektedir. Kadın erkek dağılımı genellikle eşit olmakla beraber erkeklerde daha agresif klinik seyir gösterebilmektedir (4,5).

Spontan remisyon ve alevlenmelerle seyredabilen hastalığın klinik karakteristik özellikleri büyük ölçüde ortaya konulmuş olsa da etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik olarak yatkın bireylerde, çevresel faktörlerin tetikleyici etkisi ile kontrolsüz bir şekilde artmış immün reaksiyon geliştiği düşünülmektedir (6). Hem aynı coğrafi bölgede yaşayan farklı ırktan olan toplumlar arasında, hem de aynı ırktan olup farklı coğrafi bölgelerde yaşayan toplumlar arasında BH sıklığının farklı olması, hastalığın genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığını kanıtlamaktadır (7).

Behçet hastalığında göz tutulumu genellikle üveit şeklinde ortaya çıkar. Göz bulguları tek taraflı başlamasına rağmen genellikle her iki gözü etkiler (8). Behçet hastalığına bağlı üveit, ön ve arka segmentin beraber tutulduğu ve ataklarla seyreden granümatöz olmayan özelliktedir. Göz tutulumu hastaların % 30-70'inde ortaya

çıkmakta olup % 10-13 olguda ise hastalığın ilk bulgusu olarak görülebilmektedir (9,10). Görsel prognozda arka segment tutulumunun şiddeti ve sıklığı belirleyicidir. Görme kaybının asıl sebebi maküla ve optik disk tutulumudur. Hastaların takibinde floresein anjiyografi vaskülit varlığını ve şiddetini göstermesi açısından önemli bir yer tutmaktadır. Ön kamarada inflamasyonun takibinde laser flare fotometre, maküla patolojilerinin belirlenmesinde ise optik koherens tomografi (OKT) sonraki yıllarda kullanıma girmiş kıymetli araçlardır. Yakın zamanda klinik kullanıma girmiş olan mikroperimetre (MP), herhangi sebeple gelişen maküla patolojilerinde, görsel fonksiyonun hassas olarak değerlendirilmesini sağlamaktadır (11).

Behçet üveitinin tedavisinde amaç gelişen inflamasyonu baskılamak, tekrarlamasını engellemek ve sonuç olarak ortaya çıkabilecek oküler hasarı en aza indirmektir. Kortikosteroidler, antimetabolit ajanlar (azatioprin ve mikofenolat mofetil), alkilleyici ajanlar (klorambusil), kalsinörin inhibitörleri (siklosporin A, takrolimus) ve son yıllarda kullanıma giren biyolojik ajanlar (infliksimab, interferon – α , adalimumab, abatasept, tosilizumab) BH'ye bağlı üveitin sistemik tedavisinde kullanılmaktadır (12-19).

Bu tez çalışmasında amacımız Behçet üveiti olan hastalarda MP ve spektral domain-OKT (SD-OKT) bulgularını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

Prof. Dr. Hulusi Behçet, 1937 yılında bazı hastalarında tespit ettiği tekrarlayan oral aftlar, genital ülserasyonlar ve üveit bulgularının birbirleriyle ilişkili üç semptomlu bir hastalık olabileceğini tanımlamıştır. İlk olarak “tri-semptom Behçet” olarak literatüre geçmiştir (1). Sonraki yıllarda bu üç bulguya ek olarak hastalığın minör ve majör bulguları tanımlanmış ve günümüzde kabul görmüştür. Minör ve majör bulgular hastalığın şiddetinden ziyade bulguların görülme sıklığı ile ilişkilidir (20).

2.1.1. Epidemiyoloji

Tüm dünyada ve her ırkta görülebilmeye rağmen, Akdeniz ülkeleri, Orta Asya ve Uzak Doğu ülkelerinde daha sık olarak görülmesi nedeniyle “İpek Yolu Hastalığı” olarak da adlandırılmaktadır (3, 21). BH'nin en sık görüldüğü ülkeler Türkiye, İran, Uzak Doğu ülkeleri (Japonya, Kore, Çin) iken Kuzey Avrupa, Amerika ve Britanya'da nadir olarak görülmektedir (22). Diğer endemik bölgelerle kıyaslandığında BH, en sık ülkemizde görülmektedir (23). Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde yapılan çalışmalarda prevalans; Ankara'da 11/10.000, İstanbul ve çevresinde 42/10.000, Fatsa ve Ordu çevresinde 37/10.000 olarak bildirilmiştir (24-26).

Hastalık başlangıç yaşı en sık 20-35 yaşlar arasındadır. Özellikle çocukluk çağında ve 40 yaş üzeri erişkinlerde yeni başlayan hastalık nadir olarak görülmektedir (27). Kadın erkek dağılımı birçok çalışmada eşit olarak bildirilmiştir. Ancak erkek cinsiyet ve erken yaşta başlangıç gösteren hastaların prognozu daha kötü seyretmektedir. Hastalıkla ilişkili mortalite ve morbiditenin genç erkeklerde belirgin olarak daha yüksek olduğu bilinmektedir (28,29).

2.1.2. Etiyopatogenez

Multisistem inflamatuvar bir bozukluk olan BH'nin etiopatogenezini tam olarak aydınlatılmamış olsa da farklı klinik bulgularla ortaya çıkması nedeniyle çeşitli faktörlerin hastalığın oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (6).

2.1.2.1. Genetik Faktörler

İlk olarak 1973 yılında Japon hastalarda HL- B antijeninin hastalık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (30). Bu antijen ilerleyen yıllarda HLA-B5 olarak adlandırılmıştır ve daha sonra antijenin alt tiplerinden biri olan HLA-B51 ile hastalık arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (31). HLA-B51 prevalansı coğrafi dağılıma göre farklılık göstermektedir (32-34). Bu farklılığın yanı sıra HLA-B51 aleli sağlıklı insanlarda da bulunabilmektedir. Doğu Asya, Afrika ve Avrupa bölgelerinden 80 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, kümülatif HLA-B51 prevalansı Behçet hastalarında %55-63,5 ve sağlıklı olgularda %16,8-21,7 olarak bildirilmiştir (35).

HLA-B51'in üretilmesini sağlayan aynı gen bölgesinde bazı diğer alellerin varlığının da BH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Türk popülasyonunda yapılan bir çalışmada HLA-B51 dışında HLA-B15 ve HLA-B27 alel taşıyıcılığının, BH için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (36). Aynı çalışmada HLA-A3 ve HLA-B49 alel varlığının ise koruyucu faktör olabileceği söylenmiştir (36). İspanyol popülasyonunda yapılan bir diğer çalışmada ise HLA-B57 alel varlığının risk faktörü olduğu, HLA-B49'un ise hastalığa karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (37). Japon halkında yapılan bir çalışmada ise HLA-A26 alel varlığının da risk faktörü olduğu bildirilmiştir (38).

HLA tipleri ile hastalığın fenotipi arasındaki ilişki de birçok çalışmada araştırılmıştır. 2012 yılında yayınlanan bir meta-analizde HLA-B51 pozitif olan hastaların sıklıkla erkek cinsinde olduğu ve olgularda göz ve cilt tutulumunun daha sık olduğu, genital ülserlerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (39). Koreli Behçet hastalarında yapılan

bir çalışmada HLA-B51'in erken yaşta üveit gelişimiyle, HLA-A26'nın ise arka üveit gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (40).

Behçet hastalığı oluşumunda non-HLA genlerin de rolü olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında ailevi akdeniz ateşi ile ilişkili olan MEFV gen bölgesindeki bir mutasyonun Behçet hastalarında sağlıklı insanlara göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (41). Son yıllarda yapılan genom çapında ilişkilendime çalışmaları, bu yeni gen bölgelerinin gösterilmesini sağlamaktadır. Bu non-HLA gen bölgeleri arasında hastalıkla ilişkisi ilk gösterilenlerden biri IL10 gen bölgesidir (42, 43). Bunun dışında, IL23R-IL12RB2, STAT4, TNFAIP3, CCR1-CCR3, KLRC4, ERAP1, FUT2 ve IL12A gen bölgelerinde hastalıkla ilişkili olduğu gösterilen tek nükleotid polimorfizmleri tespit edilmiştir (42, 44-50).

2.1.2.2. Enfeksiyon

Enfeksiyöz ajanların hastalığın patogenezindeki rolü olabileceğini ilk düşünenlerden biri Prof. Dr. Hulusi Behçet'tir (51). Behçet hastalığında, herpes simplex virüs tip-1 ve parvovirüs B19'un tetikleyici viral ajanlar olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur (52). Ayrıca bazı streptokok suşlarının ve mikobakterilerin de hastalığın oluşumunda tetikleyici faktörler olduğu düşünülmektedir. Streptokoklara karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonunun hastalık oluşumunda ve alevlenmesinde rolü olduğu bildirilmiştir (53, 54).

2.1.2.3. İmmünolojik Değişiklikler

Behçet hastalığı hem otoimmün hem de otoinflamatuar özellikler taşımaktadır. Konvansiyonel immüsupresanların (azatioprin, siklosporin) tedavideki etkinliği, insan ısı şok proteini 60'a karşı Ig-A (immünoglobulin-A) ve Ig-G (immünoglobulin-G) tipi antikörlerin varlığı hastalığın otoimmün tarafını göstermektedir (55, 56). Belirgin otoantikör veya antijen spesifik T hücrelerinin yokluğu, yabancı proteinleri

non-spesifik olarak bağışıklık sistemine sunan hücre yüzey proteinlerinin (HLA sınıf 1) patogenezdaki gösterilmiş rolü, klinikte görülen (temelde nötrofillerin rol oynadığı) reküren inflamatuvar ataklar hastalığın otoinflamatuvar tarafını yansıtmaktadır (36, 57). Yine hastalığın tedavisinde kolşisinin etkili olması da otoinflamatuvar etkenlerin patogenezdaki rolü olduğunu kanıtlamaktadır.

Hastalığın immünolojik özellikleri ile ilgili bilinenler, özellikle son yıllarda daha da artmıştır. Behçet hastalarında, anti-inflamatuvar özellikte olan IL-10 sitokin düzeyinin, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu iki farklı çalışmada gösterilmiştir (42, 58). IL-23 sitokini, yardımcı T hücrelerini (Th-17) uyararak proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olmaktadır (59). Behçet hastalarında, yardımcı T hücreleri ve makrofajların üzerinde bulunan IL-23 reseptör ekspresyonunda artış olduğu bildirilmiştir (60). Nötrofiller için kemotaktik etkisi olan IL-8 sitokin düzeyinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği klinik çalışmalarda gösterilmiştir (61, 62).

2.1.2.4. Endotel Aktivasyonu, Pıhtılaşma ve Fibrinolitik Sistem Anormallikleri

Behçet hastalığında, immün aracılı inflamasyon nedeniyle oluşan immün kompleksler (Ig ve kompleman C birleşimi) damar duvarına tutunmakta ve endotel hücre aktivasyonu ve hasarına neden olmaktadır (63). Endotel hücre apoptozuna karşı koruyucu olan nitrik oksit üretiminin, Behçet hastalarında azaldığı gösterilmiştir. Bu durumun, endotel hücre kaybı ve disfonksiyonuna aracılık ettiği düşünülmektedir (64).

Spesifik bir anomali tespit edilmemekle beraber hem pıhtılaşma hem de fibrinolitik sistemde aktivasyon olduğu düşünülmektedir. BH, bütün damarları tutabilen tekrarlayan vaskülit ve tromboz atakları ile seyretmektedir. Hastalık seyrinde oluşan birçok bulgunun obliteratif vaskülitte sekonder olduğu düşünülmektedir (65). Çalışmalarda trombin-antitrombin kompleksi yüksekliği ile protein C, protein S, antitrombin III eksikliği saptanmıştır (66, 67). Behçet hastalarında, tromboz gelişimi

için bilinen bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (68, 69).

2.1.2.5. Çevresel Faktörler

Behçet hastalığı genetik olarak yatkın bireylerde çevresel faktörlerin tetikleyici etkisi ile kontrolsüz bir şekilde artmış immün reaksiyon ve buna bağlı olarak birçok organ sisteminde inflamatuvar vasküler hasar olarak tanımlanmaktadır. Ebeveynlerinde veya kardeşlerinde BH bulunanlarda prevalans daha yüksek olmakla beraber hastalık, genellikle sporadik olarak ortaya çıkmaktadır (70). Geoepidemiyolojik bir çalışmada, Türkiye’de yaşayan Türk popülasyonunda hastalığın prevalansı, Almanya’ya göç etmiş Türk popülasyonuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur (7). Almanya’daki yerli popülasyon ve Türk popülasyonu karşılaştırıldığında ise hastalık prevalansının, yerli popülasyonda daha düşük olduğu saptanmıştır (7). Bu durum BH oluşumunda hem genetik hem de çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığını düşündürmektedir. Genel olarak farklı coğrafik bölgelerde yapılan çalışmalarda hastalık prevalansının birbirinden çok farklı olması da genetik ve çevresel faktörlerin bir arada etkili olduğunu göstermektedir.

2.1.3. Klinik Bulgular

Hastalığın spesifik laboratuvar bulgusu olmaması nedeniyle özellikle tanı aşamasında klinik özellikler çok büyük bir öneme sahiptir (71).

2.1.3.1. Deri ve Mukoza Bulguları

2.1.3.1.1. Oral Aftöz Ülser

Behçet hastalığının başlangıcında veya herhangi bir döneminde en sık rastlanan bulgusu, tekrarlayan ağrılı oral aftöz lezyonlardır. Hastaların %75-90’ında ilk bulgu olarak görülmektedir (72). Oral aftlar oluşmaya başladıktan yıllar sonra tanıyı destekleyecek diğer bulguların ortaya çıktığı hastalar mevcuttur (73). Ağız

mukozasının keratinizasyon göstermeyen bölgelerinde yerleşirler. Genellikle yanak ve dudak mukozası, yumuşak damak, diş eti ve dilde oluşur (74).

Ayırıcı tanıda ilk sırada reküren aftöz stomatit yer almaktadır. Bunun dışında inflamatuvar barsak hastalıkları, Reiter sendromu, çölyak hastalığında ve nötrojeni, B12 vitamin eksikliği, demir ve folik asit eksikliğinde de reküren oral aftlar görülebileceği akılda tutulmalıdır (75).

2.1.3.1.2. Genital Ülser

Genital ülserler BH'de oral aftlardan sonra görülen ikinci yaygın bulgudur ve %60-90 sıklıkta görülmektedir (76, 77). Kadınlarda erkeklere göre daha sık izlenirler. Erkeklerde en sık skrotumda, kadınlarda ise labium majus ve minusta görülür (77). Rekürensisi oral afta göre daha azdır. Klinik görünümü oral afta benzerdir. Oval veya yuvarlak şekilli düzgün sınırlı ağrılı lezyonlardır; ancak daha derin yerleşim gösterirler ve iz bırakarak iyileşirler (77).

2.1.3.1.3. Diğer Deri Bulguları

Behçet hastalarında diğer deri lezyonları farklı sıklıklarda görülebilmektedir. Tanı kriteri olarak kullanılan deri bulguları: papülopüstüler lezyonlar, eritema nodozum (EN) benzeri lezyonlar ve psödofolikülittir (78). Papülopüstüler lezyonlar daha sıklıkla erkeklerde görülür. En sık gövde ve ekstremitelerde görülürler (79). EN benzeri lezyonlar ise hastaların yarısına yakınında ortaya çıkmaktadır (76). Kadınlarda daha sık olarak görülürler ve sıklıkla alt ekstremitelerde yerleşimlidirler (80, 81). Deri paterji reaksiyonu spesifik olmayan lokal deri hasarına karşı oluşan papüler, püstüler veya papülopüstüler inflamatuvar cevaptır. Erkeklerde pozitif olma oranı daha yüksektir ve hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (82).

2.1.3.2. Göz Tutulumu

Behçet hastalığında göz tutulumu yüksek oranda morbiditeye neden olabilir ve hastalığın majör bulgularından biridir (83). Hastaların %29-70'inde görülmektedir (84). Genç erkek erişkinlerde daha sık ve şiddetli seyreder, ileri yaşta ve kadın hastalarda daha nadir görülür ve prognoz daha iyidir (85). Göz tutulumu, hastalık başlangıcında görülebilmekle beraber (hastaların yaklaşık %5-10'unda) genellikle ilk belirtilerin ortaya çıkmasından 3-4 yıl sonrasında görülmektedir (86). Ancak göz tutulumunun ortaya çıkması 14 yıla kadar uzayabilmektedir (87). BH, ülkemizde görülen üveit olgularının önemli bir kısmından sorumludur. 2016 yılında yayınlanmış ulusal bir çalışmada, tüm üveit vakalarının içerisinde BH'nin prevalansı %24,9 ile en sık altta yatan hastalık olarak bildirilmiştir (88).

İzole ön segment tutulumu olguların az bir kısmında, özellikle kadınlarda görülebilir. Non-granülomatöz ön segment inflamasyonunun karakteristik özelliği şiddetli ön segment inflamasyonuna rağmen siliyer enjeksiyon görülmemesidir. Ön kamarada oluşan hipopiyan, fibrin içeriğinin az olmasından dolayı hareketlidir (89). Bu nedenle "soğuk hipopiyan" olarak da adlandırılmaktadır (90). Az sayıda olguda episklerit, ülseratif konjonktivit ve filamenter keratit görülebilir (91). Ön segmentteki tekrarlayıcı inflamatuvar ataklar sonrası ön/arka sineşiler, katarakt ve sekonder glokom oluşabilir (91).

Behçet hastalığında göz tutulumu, daha sıklıkla bilateral arka üveit veya panüveit şeklinde ortaya çıkar. Göz tutulumunda klinik tabloya karakteristik özellik kazandıran retinal bulgulardır. Difüz vitritis birçok hastada değişmez bulgudur ve hastalık aktivitesini gösterir. Bazen fundus muayenesini engelleyecek kadar yoğun olabilir. Hastalık hem arter hem de venleri tuttuğundan, damarların etrafında beyaz kılıflanma şeklinde periflebit ve periarterit görülür. Periflebit, sızdırıcı veya tıkaçıcı özellikte olabilir. Retinal iskemi gelişebilir; sonuçta optik diskte veya retinada neovaskülarizasyon oluşabilir (89). İskemi oluşmadan da optik diskte inflamasyona bağlı neovaskülarizasyon gelişebilir (92). Ayrıca kistoid maküla ödemi, retinal

infiltrat, retinal ven dal tıkanıklığı, optik diskte hiperemi ve ödem, eksüdatif retina dekolmanı da görülebilir. Yüzeysel retinal infiltratlar sıklıkla birkaç gün içinde iz bırakmadan iyileşmekle beraber, derin yerleşimli infiltratlar daha uzun sürede ve skar bırakarak gerileyebilir (89).

Tekrarlayan üveit atakları sonucunda çeşitli komplikasyonlar nedeniyle körlüğe gidebilen görsel kayıplara yol açan komplikasyonlar meydana gelebilmektedir. Optik sinir atrofisi, kistoid maküla ödemi, tıkaçıcı ataklar sonucu makülada veya retinada yaygın iskemi gelişimi, retina ve vitreus kanaması, sekonder glokom, katarakt ve retina dekolmanı olgularda görülebilen ciddi komplikasyonlardır (93-95). Bu son dönem bulguları, günümüzde hastaların daha erken tanı alması ve özellikle immünsupresif ve immünmodülatör tedavi seçenekleri sayesinde oldukça az sayıda hastada görülmektedir.

Tablo 1. Behçet Hastalığında Görülebilen Göz Bulguları

| Ön Segment Bulguları | Vitreus ve Retina Bulguları |
|--|--|
| Hipopiyon | Vitritis (difüz veya lolakize opasite) |
| Ön segmentte fibrin eksüda | Optik diskte hiperemi ve ödem |
| Rekürren iridosiklit | Yüzeysel retinal infiltrat |
| Periferik ön sineşi | Derin retinal infiltrat |
| Arka sineşi | Retinal hemoraji |
| Katarakt | Perivasküler kılıflanma |
| Göz içi basıncı yüksekliği (inflamatuvar ve açılı neovaskülarizasyonu nedeniyle) | Maküla ödemi (difüz veya kistoid) |
| Episklerit | Retinal ven dal tıkanıklığı |
| Ülseratif konjonktivit | Neovaskülarizasyon (retina ve optik sinirde) |
| Filamenter keratit | Eksüdatif retina dekolmanı |
| | İzole optik nevrit |

2.1.3.3. Eklem Tutulumu

Lökomotor sistem tutulumu, tanı kriterleri arasında olmamasına rağmen hastaların çoğunda (%40-70 oranında) görülmektedir (74,96). Artralji, artrit veya sakroileit şeklinde görülebilir (97, 98). En çok büyük eklemler tutulur: diz, ayak bileği ve el bileği (99). Çoğu zaman asimetrik olan eklem tutulumu simetrik de olabilir (100). Genellikle monoartiküler veya oligoartiküler tutulum görülür. Artrit genellikle tekrarlayıcı karakterdedir; ancak birkaç hafta içinde deformite bırakmadan iyileşme gösterir (101).

2.1.3.4. Nörolojik Tutulum

Behçet hastalığında nörolojik tutulum sıklıkla merkezi sinir sistemi ile sınırlıdır; ancak nadiren periferik sinirler de tutulabilmektedir. Görülme sıklığını ülkemizde %5-7, dünyada ise %2,5-11 olarak bildiren çalışmalar mevcuttur (102, 103). Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir. Baş ağrısı en sık semptomdur. Ataksi, disartri, hemiparezi ve konuşma bozukluğu gibi piramidal ve ekstrapiramidal bulgular görülür. Kişilik bozuklukları ve demans gelişebilir (99). Nörolojik tutulumun seyri ataklar ve remisyonlar şeklindedir, atak sayısı arttıkça prognoz kötüleşir (104).

2.1.3.5. Vasküler Tutulum

Multisistemik inflamatuvar vaskülit olarak kabul edilen BH, arter ve venleri etkileyen sistemik bir hastalıktır. Vasküler tutulum da erkek hastalarda daha siktir ve prognozu kötüdür. Çalışmalarda, %7-38 oranında vasküler tutulum olduğu ve daha sıklıkla venlerin tutulduğu bildirilmiştir (105, 106).

Venöz tutulum özellikle bacaklarda yüzeysel tromboflebit veya derin ven trombozu olarak görülmektedir (106). En sık alt ekstremite venleri, vena cava inferior ve vena cava superior tutulumu görülür. Budd-Chiari sendromu tek başına hepatik ven oklüzyonu veya vena cava inferior tutulumu sonucu ortaya çıkabilir (107). Arteriyel

tutulum daha nadir olmakla beraber, morbidite ve mortalitesi yüksektir. Arteriyel sistemde anevrizma ve oklüzyonlar görülebilir. Periferik arterler daha sık tutulmakla beraber, %1,5-2 oranında büyük arter tutulumu görülebilir. Anevrizma en sık abdominal aorta, pulmoner arter, femoral arter ve karotid arterde görülür (108).

2.1.3.6. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Behçet hastalığında gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu ilk olarak 1940'ta tanımlanmıştır (109) ve günümüzde "Entero-Behçet" olarak anılmaktadır (110). Karın ağrısı en sık semptom olmakla beraber, diyare, bulantı, kusma, özefajite bağlı retrosternal yanma, disfaji ve konstipasyon da görülmektedir (111). Gastrointestinal sistem bulguları, barsak duvarında vaskülit nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Tüm GİS boyunca mukozal ülserler görülebilir. En sık terminal ileum ve çekum tutulmakla birlikte özefagus ve mide tutulumu da görülebilir (112).

2.1.3.7. Diğer bulgular

Behçet hastalığında renal tutulum nadirdir. En sık rastlanan bulgusu, mikroskopik hematüri ve hafif düzeyde proteinürüdür (113). Olguların %5-10'unda epididimit görülebilir. Bir ile iki hafta içerisinde kendiliğinden düzelir.

Perikardit, miyokardit, endokardit, koroner aterite bağlı miyokard enfarktüsü, intrakardiyak trombüs ve iletim sistemi defektleri izlenebilir (114, 115). Ancak kardiyak tutulum nadirdir.

2.1.4. Laboratuvar Bulguları

Behçet hastalığına özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur. Kronik hastalık anemisi ve hafif lökositoz görülebilir (86). Hafif düzeyde sedimantasyon ve C-reaktif protein yüksekliği tespit edilebilir; ancak hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir. Romatoid

faktör ve antinökleer antikor çoğunlukla negatiftir (116). Renal tutulum nadir olmakla beraber ortaya çıktığında, proteinüri ve hematüri görülebilir.

2.15. Tanı Kriterleri

Patognomonik bulgu veya labaratuvar testi olmadığı için hastalığın tanısı, anamnez ve klinik bulgular bir arada değerlendirilerek konulur. Hastalığın klinik spektrumunun çok geniş olması, bulgularının farklı zamanlarda ortaya çıkması ve değişik sistem tutulumlarının görülebilmesi ile birçok hastalığın ayırıcı tanısında bulunması nedeniyle BH tanısı koymak güçleşmektedir. Bu sebepten dolayı tanıyı objektif hale getirebilmek adına tanı kriterleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Günümüzde en çok kabul gören ve kullanılan ise 1990 yılında “Behçet Hastalığı için Uluslararası Çalışma Grubu (ISG)” tarafından tanımlanan tanı kriterleridir (117).

Tablo 2. Behçet Hastalığı Uluslararası Tanı Kriterleri (ISG Tanı Kriterleri). Kesin tanı için ilk bulguya ek olarak diğer dört bulgudan en az ikisinin varlığı gerekmektedir.

1. Reküren oral ülserasyon: yılda en az 3 kez oluşan, hasta veya hekim tarafından gözlenen majör, minör veya herpetiform ülserler görülmesi
2. Reküren genital ülserasyon
3. Göz lezyonları: ön üveit, arka üveit veya retinal vaskülit saptanması
4. Deri lezyonları: eritema nodozum, psödofolikülit, papülöpüstüler lezyon veya akneiform nodül izlenmesi
5. Paterji testi: non-spesifik travma ile 24-48 saat içerisinde deride püstül (≥ 2 mm) oluşması

2.1.6. Göz Tutulumu Tanı ve Takibinde Kullanılan Yardımcı Yöntemler

2.1.6.1. Floresein Anjiyografi (FA)

Floresein anjiyografi, BH'ye bağlı retinal vaskülitte, inflamasyonun şiddetinin ve genişliğinin gösterilmesinde ve tedavi cevabının değerlendirilmesinde çok önemli bir

görüntüleme yöntemidir (90). Retinal vasküler inflamasyonda iç kan-retina bariyerinin bozulmasına bağlı retinal damarlardan floresein boya sızıntısı oluşur ve FA, bu durumun görüntülenmesini sağlar (118). Bunun dışında ven tıkanıklığı, neovaskülarizasyon, maküler iskemi vb. komplikasyonların gösterilmesinde de faydalıdır (90).

2.1.6.2. Optik Koherens Tomografi (OKT)

Optik koherens tomografi ilk olarak 1991’de kullanıma girmiş olup retinanın, girişimsel olmayan in-vivo kesitsel görüntülerinin elde edilmesini sağlar (119, 120). İlerleyen yıllarda SD-OKT geliştirilmiştir. Bu yeni teknoloji, önceki cihazlara göre daha hızlı ve daha detaylı görüntü elde edilebilmesi sağlamaktadır (121, 122). Tarama hızının artması, göz hareketlerine bağlı artefaktları azaltarak görüntü kalitesinde artışa katkı sağlamaktadır. Ayrıca SD-OKT’de kullanılan ışık kaynağı, daha geniş spektral band sağlamaktadır ve bu da kesitsel görüntülerin kalitesini artırmaktadır (123).

Literatürde OKT ile elde edilen görüntülerin histolojik kesitlerle tam olarak örtüştüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur ve optik biyopsi olarak da adlandırılmaktadır (124-126). OKT, retina tabakalarının detaylı değerlendirilebilmesini sağlar. Retina kalınlığı, retina içi ve altı sıvı varlığı, elipsoid zon bütünlüğü, retina pigment epitelinin durumu ve birçok retinal patolojik durum OKT sayesinde detaylı bir şekilde değerlendirilebilir hale gelmiştir.

Son yıllarda kullanıma girmiş olan “Enhanced Depth Imaging (EDI)” yazılımı sayesinde SD-OKT ile cihaz göze daha yakın kullanılarak yüksek çözünürlükle daha derin dokuların görüntülenmesi sağlanmıştır (126). Bu teknoloji sayesinde koroidal yapılar skleraya kadar görüntülenebilmektedir. Koroidin etkilendiği hastalıklarda EDI-OKT, tanı ve takipte önemli hale gelmiştir (127-129).

2.1.6.3. Mikroperimetre

Klinik pratikte görsel fonksiyonun değerlendirilmesinde görme keskinliği ölçümü halen altın standarttır. Ancak maküler bölge fonksiyonunu tam olarak yansıtmamaktadır. Bu amaçla; Amsler grid, kontrast duyarlılık, okuma hızı ve düşük aydınlatmada görme keskinliği ölçümü gibi farklı yöntemler denenmektedir. Bu testlerden hiçbiri kantitatif olarak retinanın sensitivitesini yansıtamamış veya retinal fonksiyon bozukluğunun şeklini tespit edememiştir (130-132). Konvansiyonel statik perimetre, görsel alanın ve retinal sensitivitenin kantitatif olarak değerlendirilmesi amacıyla uzun yıllardır kullanılmaktadır. Ancak, özellikle düşük görme keskinliğine sahip ve/veya fiksasyon problemi olan hastalarda maküla fonksiyonunun gösterilmesi için yetersizdir (133-135).

Mikroperimetre, nispeten yeni bir tetkiktir ve maküler bölgenin fonksiyonel durumunun kantitatif ve objektif olarak değerlendirilebilmesini sağlar. Maküla tutulumu olan hastalıklarda, rezidüel görsel fonksiyonun kantitatif olarak ölçülmesini sağlar. Göz takip teknolojisi (eye-tracking technology) ile göz hareketlerinin kompanzasyonunu, tekrarlayan testlerde aynı retinal noktanın değerlendirilebilmesini, fiksasyon bölgesinin ve stabilitesinin objektif olarak değerlendirilebilmesini sağlar (136-137).

2.1.7. Behçet Hastalığına Bağlı Üveitin Tedavisi

Genel olarak tüm üveit olgularında tıbbi tedavinin amacı, inflamasyonu kontrol altına alarak komplikasyonları ve nihayetinde bu komplikasyonların sonucunda oluşacak görme kaybı riskini azaltmak ya da tamamen önlemektir. Behçet hastalığına bağlı üveitte, tutulumun şiddeti ve seyri hem olgular arasında hem de aynı bireyde zaman içinde farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle uygulanacak tedavi, sistemik ve oküler bulgular bir arada değerlendirilerek ve hastaya özgü şekilde seçilmelidir. Behçet hastalığında göz tutulumu atak ve remisyonlarla seyreden kronik bir durumdur. İnflamatuvar atakların tedavisinin yanı sıra atakların önlenmesi veya atak sıklığı ve şiddetinin azaltılması da amaçlanmalıdır.

2.1.7.1. Kortikosteroidler

Ön segment inflamasyonu varlığında kortikosteroidler topikal olarak kullanılır. İnflamasyonun şiddetine göre uygulama sıklığına karar verilir ve 4-6 haftada azaltılarak kesilir. Yalnızca ön segmentin tutulduğu ve topikal tedaviye dirençli olgularda perioküler kortikosteroid enjeksiyonu bir seçenek olabilir (138). Arka segmentin tutulduğu akut inflamatuvar atakların baskılanması amacıyla kortikosteroidler, yüksek dozda oral veya intravenöz pulse tedavi olarak verilebilir (139). Pulse kortikosteroid tedavisi sonrasında da düşük dozda oral idame tedavisi gerekli olabilmektedir. Oral kortikosteroid tedavisi de topikal tedavi gibi hafta 5-10 mg azaltılarak 6-8 haftada kesilir (140). Ancak uzun dönem kullanımı, hem yan etkileri hem de kalıcı olarak inflamasyonu baskılayamamaları nedeniyle mümkün değildir. Behçet üveitinin tedavisinde, sistemik kortikosteroidlerin tek başına kullanımı şiddetli rebound ataklara sebep olacağı için, kortikosteroidler mutlaka immunsupresif ilaçlarla kombine olarak kullanılmalıdır.

Önceki yıllarda dirençli maküla ödemi tedavisinde retrobulber kortikosteroid ve intravitreal triamsinolon asetonid enjeksiyonu kullanılmıştır (141, 142). Ancak günümüzde bu olgularda uzun salınımlı kortikosteroid implantları intravitreal olarak daha güvenli şekilde uygulanabilmektedir (143). Yine de göz içi basıncı yükselmesi, endoftalmi ve katarakt gibi olası komplikasyonları açısından olguların yakın takibi gereklidir.

2.1.7.2. Midriyatik ve Sikloplejikler

Ön segment tutulumu olan olgularda topikal olarak kullanılır, siliyer kas ve pupilla sfinkterindeki spazmı azaltarak hastanın rahatlamasını sağlarlar. Ayrıca pupillayı hareketli bir şekilde tutarak arka sineşi oluşumunu da önlerler (140, 144).

2.1.7.3. Konvansiyonel İmmüsupresif İlaçlar

2.1.7.3.1. Azatioprin (AZA)

Oküler tutulum, oral ve genital ülser, artrit ve trombofilebit tedavisinde etkili olarak kullanılmaktadır. inflamasyonun şiddetine göre tek başına veya diğer immüsupresif ilaçlarla birlikte 1,5-2,5 mg/kg/gün dozunda kullanılır (145, 146). Olası hepatotoksisite ve kemik iliği baskılanması gibi ciddi yan etkileri açısından, 1-2 ay aralıklarla hastaların tam kan sayımı yapılmalı, karaciğer fonksiyon testleri görülmelidir.

2.1.7.3.2. Siklosporin A (Cs-A)

Etkisi azatioprinden daha erken başlar ve akut atakların tedavisinde tek başına veya kombine olarak kullanılabilir. İnflamasyonun şiddetine ve diğer immüsupresiflerle kombine kullanım durumuna göre 3-5 mg/kg/gün dozunda kullanılabilir. Tedavinin kesilmesi sırasında rebound etki ile inflamasyon tekrarlayabilmektedir. Bu nedenle doz azaltılarak ve hasta takip edilerek kesilmesi gereklidir (147). En sık yan etkileri nefrotoksisite ve hipertansiyondur (148). Olgular bu yan etkiler açısından 1-2 ay aralıklarla takip edilmelidir. Ayrıca nörotoksik etkisi nedeniyle tedavi başlamadan önce ve takiplerde nörolojik tutulum olmadığından emin olunmalıdır (149).

2.1.7.4. Biyolojik Ajanlar

Son on yıl içinde, immün-aracılı hastalıklarda kullanılması amacıyla inflamatuvar mediyatörlere, reseptörlere ve sitokinlere bağlanan, çoğunlukla da monoklonal antikolar olan birçok biyolojik ilaç geliştirilmiştir. Bu ilaçlar, inflamatuvar süreçteki özgün moleküllere bağlanarak immün sistemde daha sınırlı ancak daha efektif etki sağlayabilmektedir (150).

Behçet hastalığına bağlı üveitte, konvansiyonel immüsupresiflerin kullanılmadığı durumlarda ve bazen inflamasyonu baskılamakta yetersiz kaldıkları olgularda bir üst basamak tedavi olarak kullanılırlar. Göz tutulumunun ağır seyrettiği olgularda, vakit kaybetmemek amacıyla ilk basamak olarak kullanılabilirler.

2.1.7.4.1. İnterferon alfa-2a (IFN- α)

Behçet üveitinden ilk kullanılan biyolojik ajanlardan biridir. Konvansiyonel immüsupresiflere cevapsız olgularda veya görmeyi tehdit eden üveit atağı olan olgularda, etkisinin hızlı ortaya çıkması nedeniyle, ilk basamak tedavi olarak kullanılabilir (151). İnflamasyonun şiddetine göre günde 2-6 milyon ünite dozda, her gün veya gün aşırı uygulama yapılabilir.

2.1.7.4.2. Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) İnhibitörleri

Behçet hastalığında, özellikle de hastalığın aktif döneminde hastaların serum ve/veya aköz TNF düzeyinin yükseldiği klinik çalışmalarda ortaya çıkmıştır (152, 153). Deneysel üveitli hayvan modellerinde TNF- α 'nın retinal doku hasarında merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir (154).

Klinikte en çok kullanılan infliksimab olmuştur. Birçok non-infeksiyöz üveitte, özellikle de Behçet üveiti tedavisinde infliksimab infüzyonunun yüksek etkinliği olduğu gösterilmiştir (155, 156). Son yıllarda diğer bir ajan olarak adalimumab artan şekilde kullanılmaktadır. Adalimumabın uygulaması daha kolay (subkütan), hasta uyumu daha yüksek ve yan etki ihtimali daha düşüktür. İnsan monoklonal antikor yapısında olduğundan alerjik reaksiyonlar ve ilaca karşı antikor gelişimi görülmemektedir (157). Adalimumab tedavisinin Behçet üveiti tedavisindeki etkinliğini gösteren az sayıda çalışma olmasına rağmen sonuçlar umut verici görünmektedir (158, 159). Daha önceki yıllarda Behçet hastalığı tedavisinde kullanılan etanercept ise üveit tedavisinde hem etkili değildir hem de göz

tutulunun prognozunu olumsuz etkilemektedir (160). Bu nedenle Behçet üveiti tedavisinde kullanılmamaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Uvea Birimi'ne Kasım 2015-Haziran 2018 tarihleri arasında başvuran Behçet üveiti tanı 39 hasta retrospektif olarak incelendi. Arka üveit ve panüveit tanı Behçet hastalarında OKT ve MP tetkikleri rutin olarak yapıldığından çalışmaya dahil edilen olgular gönüllü kapsamına girmemektedir. Bu nedenle hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmamıştır.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1- Behçet hastalığına bağı arka üveit veya panüveit tanısı almış olması
- 2- Behçet üveiti dışında herhangi bir göz patolojisi olmaması:
 - a. Glokom,
 - b. OKT görüntü kalitesini etkileyebilecek ileri evre katarakt,
 - c. Diyabetik retinopati,
 - d. Geçirilmiş retina cerrahisi, vb.
- 3- Aktif arka üveit veya panüveit nedeniyle tedavi altında olması
- 4- Tedavi sürecinde OKT ve MP tetkiklerinin yapılmış olması
- 5- Mikroperimetre tetkik kalitesini etkileyecek ve OKT görüntü kalitesini etkileyebilecek şiddette vitreus bulanıklığı olmaması

3.2. Verilerin Toplanması

Hastaların yaşı, cinsiyeti ve üveit tanı süresi kaydedildi. Oftalmolojik muayene bulgularından en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), göz içi basıncı (GİB), OKT görüntüleri ve MP tetkik sonuçları değerlendirildi. OKT görüntülerinde; santral maküla kalınlığı (SMK), fotoreseptör zon (FZ) hasarı varlığı, retina pigment epiteli (RPE) hasarı varlığı ve KMÖ varlığı değerlendirildi ve kaydedildi. MP tetkik sonuç çıktısındaki maküler bütünlük endeksi, ortalama eşik değeri ve fiksasyon stabilitesi (P1 ve P2) değerleri kaydedildi. Maküler bütünlük endeksinin normal değeri 0-40 arasında olup maküler bütünlük bozuldukça sayısal değeri 100'e doğru yükselmektedir. EİDGK, OKT, MP bulguları arasındaki korelasyon değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde Windows için Statistical Package for the Social Sciences programının 20. sürümü (IBM, SPSS version 20.0; IBM, New York, NY, USA) kullanıldı. Kantitatif olan verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için aritmetik ortalama±standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median ve (en büyük ve en küçük değerler), nominal değişkenler için olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Dağılımı normal olan niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson korelasyon testi kullanıldı. Normal dağılmayan niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Spearman korelasyon katsayısı testi kullanıldı. OKT bulgularına göre iki gruba ayrılan hasta verilerinin karşılaştırılmasında, normal dağılım durumunda Student's *t* testi kullanılırken normal dağılım göstermeyen veriler için Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 39 Behçet üveiti tanılı hastanın 66 gözü dahil edildi. Hastaların 16'sı kadın (%41,1) 23'ü erkekti (%58,9). Hastaların ortalama yaşı $31,2 \pm 7,3$ yıldır. İlk görüntülemelerin yapıldığı zamanda hastaların ortalama üveit tanı süresi 20,3 aydır.

Hastaların ortalama EİDGK'si $0,42 \pm 0,14$ logMAR idi. Optik koherens tomografi görüntülerinden elde edilen ortalama SMK $215,3 \pm 48,1$ μm idi. Hiçbir gözde KMÖ saptanmadı. Gözlerin 25'inde (%37,8) FZ hasarı, 23'ünde (%34,8) RPE hasarı mevcuttu. RPE hasarı görülen tüm gözlerde, FZ hasarı birlikte görüldü.

Mikroperimetre test sonuçlarından elde edilen ortalama maküler bütünlük endeksi $79,1 \pm 21,2$ ve ortalama eşik değeri $16,8 \pm 11,4$ dB idi. Fiksasyon noktalarından santral 1 derecelik alana düşen yüzdesi (P1) ve santral 2 derecelik alana düşen yüzdesi (P2) sırasıyla $62,4 \pm 34,0$ ve $77,0 \pm 30,2$ idi. FZ ve RPE hasarı bulunan ve bulunmayan gözler olarak hastalar iki gruba ayrılıp değerlendirildi. Bu iki grubun MP ölçümleri ve karşılaştırmaları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Fotoresptör zon (FZ) ve retina pigment epiteli (RPE) hasarı bulunan ve bulunmayan gözlerin mikroperimetre sonuçları

| | FZ ve RPE hasar varlığı | | Anlamlılık |
|------------------------------|-------------------------|-----------------|-------------|
| | + | - | |
| Maküler bütünlük endeksi (%) | $92,9 \pm 18,2$ | $41,3 \pm 15,6$ | $p < 0,001$ |
| Ortalama eşik değeri (dB) | $17,3 \pm 10,2$ | $26,3 \pm 8,6$ | $p < 0,001$ |
| P1 değeri* (%) | $59,1 \pm 18,8$ | $90,2 \pm 7,8$ | $p < 0,001$ |
| P2 değeri* (%) | $65,4 \pm 19,7$ | $93,8 \pm 6,5$ | $p < 0,001$ |

* fiksasyon noktalarından santral 1 derecelik (P1) ve 2 derecelik (P2) alana düşenlerin yüzdeleri

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ile SMK istatistiksel anlamlı olarak pozitif koreleydi ($p < 0,001$). FZ hasarı bulunan gözlerde EİDGK anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,001$). Benzer şekilde RPE hasarı bulunan gözlerin EİDGK'si bulunmayan gözlerle göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0,001$).

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ile maküler bütünlük endeksi arasında olumlu yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,005$). Yani EİDGK'si daha yüksek olan gözlerin maküler bütünlük endeksi daha düşüktü. EİDGK ile ortalama eşik değer ve fiksasyon stabilitesi (P1 ve P2) sonuçları arasında istatistiksel anlamlı olarak pozitif korelasyon mevcuttu ($p<0,001$).

Santral maküla kalınlığı ile maküler bütünlük endeksi arasında istatistiksel anlamlı olmasa da olumlu yönde korelasyon saptandı ($p>0,05$). Yani SMK'si yüksek olan gözlerde maküler bütünlük endeksi daha düşüktü. SMK ile ortalama eşik değer ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0,01$). SMK ile fiksasyon stabilitesi (P1 ve P2) ölçümleri arasında da istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu (sırasıyla $p=0,008$ ve $p=0,005$).

Fotoreseptör zon ve RPE hasarı bulunan gözlerde maküler bütünlük endeksi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti; yani maküler bütünlük FZ ve RPE hasarı bulunan gözlerde daha kötüydü (her ikisi için $p<0,001$). Ortalama eşik değer, FZ ve RPE hasarı bulunmayan gözlerde FZ ve RPE hasarı bulunan gözlere kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Fiksasyon stabilitesi (P1 ve P2) ölçümleri FZ ve RPE hasarı bulunan gözlerde hasar bulunmayan gözlere kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

5. TARTIŞMA

Behçet hastalığı, mukokütanöz lezyonlar ve vaskülit ile karakterize multisistem inflamatuvar bozukluktur. Hastalığın genetik olarak yatkın bireylerde çevresel etmenlerin de tetikleyici etkisi ile oluştuğu düşünülmektedir (161).

Tarihi “İpek Yolu Hastalığı” olarak da bilinen Behçet hastalığı Akdeniz, Orta Doğu ve Uzak Doğu ülkelerinde daha sıklıkla görülmektedir (3). Ülkemiz Behçet hastalığının en sık görüldüğü yerlerden biridir (23, 25). Hastalık daha önceleri erkeklerde daha sık gözlenirken son dönemlerde her iki cinsiyette eşit oranda görüldüğü bildirilmektedir (162, 163). Ancak göz tutulumu erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülmektedir (93, 164, 165). Çalışmamızda da hastaların %58,9’unun erkek olduğu görüldü.

Behçet hastaları sıklıkla 20-35 yaşları arasında tanı almakta ve üveit genellikle 3-4 yıl sonrasında ortaya çıkmaktadır (27, 86). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastaların ortalama tanı yaşı 31,2 yıldır.

Behçet üveiti olgularında GİB değerleri açısından literatürde farklı sonuçlar bildirilmiştir. Behçet üveiti bulunan gözler ile sağlıklı gözlerin GİB değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (166). Sekonder glokom olgularını da içeren çok merkezli bir çalışmada ise GİB ölçümü ile görme keskinliği arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (167). Bu çalışmada, GİB’si 11 mmHg altında olan ve 21 mmHg üstünde olan gözlerde görme keskinliğinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda sekonder glokomu bulunan olgu bulunmamaktaydı. Tüm gözlerin GİB ölçümleri normal sınırlarda izlenmiştir. Bu nedenle GİB açısından herhangi bir kıyaslama yapılmamıştır.

Önceki yıllarda Behçet üveiti olgularının görsel prognozu çok daha kötü seyretmekteydi. Hastaların büyük kısmında tanı aldıktan sonraki 3-5 yıl içinde görme keskinliğinin 0,1 ve altına düştüğünü, hatta görme yetisinin kısa bir süre içinde tamamen kaybedildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (168-170). Görsel prognoz üveit ataklarının sıklığına, bu atakların şiddetine, inflamasyonun ana anatomik lokalizasyonuna (ön segment/arka segment) bağlı olarak değişmektedir. Aynı zamanda gelişebilecek komplikasyonlar ve bu komplikasyonların önlenmesi de görsel prognozda önemli role sahiptir. Özellikle steroid monoterapisinin konvansiyonel immüsupresanlar ile terk edilmesi sayesinde 1990'lı yıllardan itibaren görsel prognozun çok daha iyi seyrettiği görülmüştür (171). Son yıllarda biyolojik ajanların da kullanıma girmesi ile kalıcı hasar gelişmeden ve komplikasyonlar oluşmadan, göz içi inflamasyon kontrol altına alınabilmektedir. Hem konvansiyonel immüsupresanlar hem de biyolojik ajanlar sayesinde gelişen atakların hızlı bir şekilde kontrol altına alınması ve hastaların remisyona girmesi sağlanabilmektedir. Bu sayede hastaların görsel prognozu önceki yıllara göre çok daha iyi görünmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama EİDGK skoru 0,42 logMAR idi. Kliniğimizin üçüncü basamak sevk merkezi olması nedeniyle sıklıkla göz tutulumu ağır seyreden hastalar takip edilmektedir. Buna rağmen hastalarımızın literatür değerleriyle benzer görme keskinliği ortalamasına sahip olmasını inflamasyonun etkin kontrolüne bağlayabiliriz.

Optik koherens tomografi, maküla patolojilerinin anatomik olarak değerlendirilmesi için büyük öneme sahiptir. Günümüzde gelişen OKT teknolojisi sayesinde maküler bölgenin yüksek çözünürlüklü görüntüleri elde edilebilmekte ve SMK, FZ hasarı ve RPE hasarı kolaylıkla değerlendirilebilmektedir. Aktif ve geçirilmiş Behçet üveitli olgularda yapılan çalışmalarda SMK'nin iki grup arasında benzer olduğu bildirilmiştir (166, 172, 173). Bu bulgular SMK'nin hastaların takibinde sınırlı öneme sahip olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda hiçbir gözde KMÖ olmadığı görüldü. EİDGK ile SMK arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu ($p<0,001$).

Literatürde FZ ve RPE hasarı bulunan gözlerde EİDGK'nin daha düşük olduğu gösterilmiştir (173). Remisyondaki Behçet üveiti hastalarının değerlendirildiği bir başka çalışmada görme keskinliği ile elipsoid zon hasarı varlığı arasında anlamlı ilişki olduğu, elipsoid zon hasarı bulunan gözlerde görme keskinliğinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle Behçet üveitinde görsel fonksiyonun değerlendirilmesinde SD-OKT'nin önemli rolü olduğu bildirilmiştir (174). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak FZ ve RPE hasarı bulunan gözlerde EİDGK anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). FZ ve RPE hasarı, hastaların düşük görme keskinliğini açıklamakla beraber bu yapısal değişiklikler kalıcıdır. Dolayısıyla hastaların görsel fonksiyonunun takibinde kullanılabilir olmadığını düşünmekteyiz.

Klinik takipte görsel fonksiyonun değerlendirilmesi için halen görme keskinliği altın standart olarak kullanılmaktadır. Ancak özellikle görme keskinliğinin çok düşük olduğu hastalarda rezidüel görsel fonksiyonun değerlendirilmesinde MP giderek daha öne çıkmaktadır (175). Bu hasta grubunda, görme keskinliği maküler bölgenin fonksiyonunu tam olarak yansıtamamaktadır. MP sayesinde maküla fonksiyonu tekrarlanabilir, kantitatif ve objektif bir şekilde değerlendirilebilmektedir. Spesifik olarak makülayı etkileyen hastalıklarda MP ile yapılan çalışmalar son zamanlarda giderek artış göstermektedir. Özellikle yaşa bağlı maküla dejeneresansı, santral seröz koryoretinopati, vb. maküla patolojilerinde hastaların görsel fonksiyonunun değerlendirilmesinde MP ile yapılan ölçümlerin görme keskinliğinden daha üstün olduğu gösterilmiştir (176-178).

Literatürde Behçet üveiti olgularında MP bulgularının görsel fonksiyon değerlendirilmesinde kullanımını inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Üveitik maküla ödemi bulunan hastalarda yapılan bir çalışmada MP ile ölçülen retinal sensitivitenin görme keskinliği ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte aynı çalışmada görme keskinliği ile fiksasyon stabilitesi arasında ilişki olmadığı söylenmiştir (179). Üveitik maküla ödemi olan olgularda yapılan bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da maküler bütünlük endeksi ve ortalama eşik değer ölçümlerinin, EİDGK ile anlamlı olarak korele olduğu görüldü.

Önceki çalışmadan farklı olarak ise fiksasyon stabilitesi ile EİDGK arasında bizim çalışmamızda anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. Bu farklılığın sebebini diğer çalışmada birçok farklı etyolojiye sahip üveit hastalarının bulunmasına ve hastaların yaklaşık %30'unun ön üveit olguları olmasına bağlayabiliriz.

Mikroperimetre ve OKT bulgularının karşılaştırıldığı üveitik maküla ödemi bulunan olgularla yapılan aynı çalışmada foveal kalınlık ile retinal sensitivite arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (179). Çalışmamızda da OKT ve MP bulgularının birbirleriyle uyumlu olduğu görüldü. SMK hem ortalama eşik değeri hem de fiksasyon stabilitesi ölçümleri ile anlamlı olarak pozitif ilişkiliydi. Bizim çalışmamızda foveal kalınlık ile ortalama eşik değeri pozitif olarak korelasyon gösterirken önceki çalışmada tam tersi olarak negatif korelasyon bildirilmiştir. Bunun nedeni önceki çalışmanın aksine bizim çalışmamızda maküla ödemi olan hiçbir olgunun bulunmamasıdır. Çalışmamızda FZ ve RPE hasarı bulunan gözlerde maküler bütünlük endeksi daha yüksek, ortalama eşik değeri ve fiksasyon stabilitesi ise daha düşük olarak saptanmıştır. Maküler bütünlük endeksinin daha yüksek olması, sayısal olarak değerin artmasının maküler bütünlüğün kötü olduğunu göstermesi nedeniyledir.

6. SONUÇLAR

1. Spektral domain optik koherens tomografi ile değerlendirilebilen SMK ve FZ/RPE hasarı varlığı, arka segment tutulumu olan gözlerde görsel fonksiyonu yansıtmaktadır. Ancak yapısal değişiklikler kalıcı olduğundan görsel fonksiyon takibinde yeterli değildir.
2. Mikroperimetri ile saptanan maküler bütünlük endeksi, ortalama eşik değer ve fiksasyon stabilitesi ölçümleri, görsel fonksiyonun kantitatif ve objektif olarak değerlendirilebilmesini sağlamaktadır.



ÖZET

BEHÇET ÜVEİTİ OLAN HASTALARDA MİKROPERİMETRE VE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ

Çalışmamızda Behçet üveiti olan hastalarda mikroperimetre (MP) ve spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) bulgularını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Uvea Birimi'ne başvuran Behçet üveiti tanılı 39 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, üveit tanı süreleri kaydedildi. Muayene bulgularından en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ve göz içi basıncı (GİB) kaydedildi. MP test sonuçlarından maküler bütünlük endeksi, ortalama eşik değer ve fiksasyon stabilitesi kaydedildi. SD-OKT görüntüleri incelenerek santral maküla kalınlığı (SMK), fotoreseptör zon (FZ) ve retina pigment epiteli (RPE) hasarı varlığı değerlendirildi. EİDGK, SD-OKT ve MP verileri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda 39 hastanın 66 gözü değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı $31,2 \pm 7,3$ yıl olup 16'sı kadın (%41,1), 23'ü erkekti (%58,9). Çalışmaya dahil edilen gözlerin ortalama EİDGK skoru $0,42 \pm 0,14$ logMAR idi. SMK ile EİDGK arasında istatistiksel anlamlı olarak pozitif korelasyon saptandı. FZ ve RPE hasarı bulunan gözlerde, EİDGK hasar bulunmayan gözlere kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü. EİDGK ile maküler bütünlük endeksi arasında istatistiksel anlamlı olumlu yönde korelasyon, EİDGK ile ortalama eşik değer ve fiksasyon stabilitesi (P1 ve P2) ölçümleri arasında ise istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptandı. SMK ile ortalama eşik değer ve fiksasyon stabilitesi (P1 ve P2) ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu. FZ ve RPE hasarı bulunmayan gözlerde ortalama eşik değer ve fiksasyon stabilitesi (P1 ve P2) sonuçları, hasar bulunan gözlere göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti.

TARTIŞMA

Behçet hastalığı (BH) Akdeniz, Orta Doğu ve Uzak Doğu ülkelerinde diğer ülkelere göre daha sık görülmektedir. Ülkemiz de BH'nin sık görüldüğü ülkelerden biridir. Hastalığın karakteristik özelliklerinden biri olan göz tutulumu erkek hastalarda daha sık görülmektedir ve prognozu kadın hastalara kıyasla daha kötü seyretmektedir. Hastalığın prognozu önceki yıllara kıyasla günümüzde daha iyi seyretmektedir. Bunun temel sebebi hastaların erken tanı almasının yanı sıra tedavide kullanılan ilaçların gelişimidir. Kliniğimizin üçüncü basamak sevk merkezi olması ve nispeten dirençli olguların takip edilmesine rağmen ortalama görme keskinliğinin önceki çalışmalarla benzer olmasını inflamasyonun etkin bir şekilde kontrol edilmesine bağlayabiliriz. Behçet üveiti hastalarında SMK ile EİDGK ölçümleri arasındaki ilişki ile ilgili literatürde farklı sonuçlar bulunmaktadır. Bu durum SMK'nin hastaların takibinde sınırlı faydası olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda SMK ile EİDGK arasında anlamlı olarak görülen pozitif korelasyonu, hastalarımızın klinik olarak remiyonda olmasına bağlayabiliriz. Literatürle uyumlu olarak FZ ve RPE hasarı bulunan gözlerde ise EİDGK anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Klinik pratikte görsel fonksiyon değerlendirilmesinde görme keskinliği kullanılmaktadır; ancak çalışmamızdaki gibi görme keskinliği düşük olan olgularda yeterli değildir. MP birçok maküla hastalığında giderek artan kullanıma sahiptir. Özellikle görme keskinliğinin düşük olduğu yaşa bağlı maküla dejeneresansı ve santral seröz koryoretinopati, vb. hastalıklarda MP'nin görsel fonksiyonu çok daha iyi değerlendirdiği gösterilmiştir. Çalışmamızda MP sonuçlarının hastaların EİDGK ve SD-OKT bulguları ile uyumlu olduğu görülmüştür.

SONUÇLAR

Mikroperimetre, Behçet üveiti hastalarında görsel fonksiyonunun değerlendirilmesinde kantitatif ve objektif bir tetkik olarak kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Behçet hastalığı, Behçet üveiti, spektral domain optik koherens tomografi, mikroperimetre

SUMMARY

EVALUATION OF MICROPERIMETRY AND OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY FINDINGS IN PATIENTS WITH BEHCET UVEITIS

PURPOSE

The aims of our study were to evaluate microperimetry (MP) and spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) findings in patients with Behçet disease (BD) with posterior uveitis or panuveitis.

MATERIAL AND METHODS

We reviewed medical records of 39 patients with Behçet uveitis. The patients' age, gender and duration of uveitis were recorded. Of the examination findings, best corrected visual acuity (BCVA) and intraocular pressure (IOP) measurements were also recorded. Macular integrity index, average threshold and fixation stability results obtained by MP were recorded. SD-OCT images of the patients were also analysed. Central macular thickness (CMT), photoreceptor zone (PZ) and retinal pigment epithelium (RPE) integrities were evaluated. BCVA, SD-OCT and MP results were compared.

RESULTS

The medical records of the 66 eyes of 39 patients were examined. The mean age of the patients was 31.2 ± 7.3 years. Of the patients, 16 (41.1%) were female and other 23 (58.9) were male. The mean BCVA score of the eyes was 0.42 ± 0.14 logMAR. There was a statistically significant positive correlation between CMT and BCVA. The mean BCVA of the eyes with PZ and RPE disruption was significantly lower than the eyes without PZ and RPE disruption. There was a significant favorable correlation between BCVA and macular integrity index. BCVA was positively correlated with average threshold and fixation stability. CMT was also significantly correlated with average threshold and fixation stability. The mean average threshold and fixation stability measurements were significantly lower in the eyes with PZ and RPE disruption.

DISCUSSION

Behçet disease is more common in Mediterranean, Middle East and Far East populations. Turkey is one of the countries where Behçet disease is frequent. Eye involvement of BD is more common in males and prognosis of it is worse in male patients. In general, the prognosis of BD is favorable at present when compared to previous years. The main reasons of this situation are early diagnosis of disease and availability of new drugs. In our study, the mean BCVA of the eyes was also good in accordance with the literature, although our hospital is a tertiary referral center and more resistant cases are followed in our hospital. There are different conclusions regarding the relationship between macular thickness and visual acuity in patients with Behçet uveitis. Therefore, CMT seems not to be beneficial in the follow-up of the patients. In our study, there was a significant positive correlation between CMT and BCVA of the patients. This is related to that our patients were in remission. In accordance with the literature, the eyes with PZ and RPE disruption had lower visual acuity. In clinical practice, visual acuity is the gold standard in the evaluation of visual function. However, it is not efficient for the patients with low visual acuity. MP has increasing use in many macular disorders, such as age-related macular degeneration and central serous chorioretinopathy. In our study, MP results were compatible with BCVA measurements and SD-OCT findings.

CONCLUSION

Microperimetry can be used to evaluate visual function quantitatively and objectively in patients with Behçet uveitis.

Keywords: Behçet disease, Behçet uveitis, spectral domain optical coherence tomography, microperimetry

KAYNAKLAR

1. Behçet H. Über rezidiverende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalen. *Derm Woch* 1937; 105:1152-1157.
2. Yazıcı H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome disease manifestations, management and advances in treatment. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2007; 3: 148.
3. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999; 54:213–220.
4. O'Neill TW, Silman AJ, Rigby AS, et al. Sex and regional differences in clinical manifestations of Behçet's disease. *British Journal of Rheumatology* 1993; 32:85.
5. Bang D, Oh S, Lee K-H, Lee E-S, Lee S. Influence of sex on patients with Behçet's disease in Korea. *Adamantiades-Behçet's Disease: Springer*; 2004;4:59-63.
6. Takeuchi M, Kastner DL, Remmers EF. The immunogenetics of Behçet's disease: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity* 2015; 64:137-148.
7. Papoutsis NG, Abdel-Naser MB, Altenburg A, Orawa H, Kotter I, Krause L, Pleyer U, Djawari D, Stadler F, Wollina U, Kohl PK, Gollnick HP, Kirch W, Ochsendorf FR, Keitel W, Martus P, Zouboulis CC. Prevalence of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: results of a nationwide survey. *Clinical Experimental Rheumatology* 2006; 24:125.
8. Zakka FR, Chang PY, Giuliari GP, Foster CS. Current trends in the management of ocular symptoms in Adamantiades-Behçet's disease. *Clinical Ophthalmology* 2009;3:567-79.
9. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, Valente J. Behçet's disease-a contemporary review. *Journal of Autoimmunity* 2009;32:178–88.

10. Dilşen N, Koniçe K, Aral O, Öcal L, İnanç M, Gül A. Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behçet's disease: confirmed specificity but decreased sensitivity with sharp needles. *Annals of Rheumatic Diseases* 1993;52:823-825.
11. Markowitz SN, Reyes SV. Microperimetry and clinical practice: an evidence-based review. *Canadian Journal of Ophthalmology* 2013;48:350-357.
12. Yazıcı H, Pazarlı H, Barnes CG, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Silman A, Serdaroğlu S, Oğuz V, Yurdakul S, Lovatt G. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *The New England Journal of Medicine* 1990;322:281-5.
13. Daniel E, Thorne JE, Newcomb CW, Pujari SS, Kaçmaz RO, Levy-Clarke GA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Suhler EB, Foster CS, Jabs DA, Kempen JH.. Mycophenolate mofetil for ocular inflammation. *American Journal of Ophthalmology* 2010;149:423-32.
14. Goldstein DA, Fontanilla FA, Kaul S, Sahin O, Tessler HH. Long-term follow-up of patients treated with short-term high-dose chlorambucil for sight-threatening ocular inflammation. *Ophthalmology* 2002;109:370-7.
15. Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, Daniel E, Gangaputra S, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Suhler EB, Thorne JE, Jabs DA, Levy-Clarke GA, Foster CS. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 2010;117:576-84.
16. Hogan AC, McAvoy CE, Dick AD, Lee RW. Long-term efficacy and tolerance of tacrolimus for the treatment of uveitis. *Ophthalmology* 2007;114:1000-6.
17. Takeuchi M, Kezuka T, Sugita S, Keino H, Namba K, Kaburaki T, Maruyama K, Nakai K, Hijioka K, Shibuya E, Komae K, Hori J, Ohguro N, Sonoda KH, Mizuki N, Okada AA, Ishibashi T, Goto H, Mochizuki M. Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behçet's disease: a multicenter study. *Ophthalmology* 2014; 121:1877-1884.

18. Interlandi E, Leccese P, Oliveri I, Latanza L. Adalimumab for treatment of severe Behçet's uveitis: a retrospective long-term follow-up study. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2014; 32:58-62.
19. Onal S, Kazokoglu H, Koc A, Akman M, Bavbek T, Direskeneli H, Yavuz S. Long-term efficacy and safety of low-dose and dose-escalating interferon alfa-2a therapy in refractory Behçet uveitis. *Archives of Ophthalmology* 2011;129:288-294.
20. Yazıcı Y, Yazıcı H. Behçet's Syndrome. London: Springer 2010.
21. James DG. Silk route disease. *Postgraduate Medical Journal* 1986;62:151-153.
22. Cakir N, Dervis E, Benian O, Pamuk ON, Sonmezates N, Rahimoglu R, Tuna S, Cetin T, Sarikaya Y. Prevalence of Behcet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2004;22:53-55.
23. Azizlerli G, Kose AA, Sarica R, Gul A, Tutkun IT, Kulac M, Tunç R, Urgancıoğlu M, Dişçi R. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *International Journal of Dermatology*. 2003;42:803-806.
24. İdil A, Gürler A, Boyvat A, Çalışkan D, Özdemir Ö, Işık A, Tunçbilek A, Koçyigit P, Çalikoğlu E. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiology*. 2002;9:325-31.
25. Sibley C, Yazıcı Y, Taşçılar K, Khan N, Bata Y, Yazıcı H, Goldbach-Mansky R, Hatemi G. Behçet syndrome manifestations and activity in the United States versus Turkey – a cross-sectional cohort comparison. *The Journal of Rheumatology* 2014;41:1379-1384.
26. Evereklioğlu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. *Survey of Ophthalmology* 2005;50:297-350.
27. Yurdakul S, Günaydın I, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarlı H, Özyazgan Y, Yazıcı H. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *The Journal of Rheumatology* 1987;15:820-822.

28. Sakamoto M, Akazawa K, Nishioka Y, Sanui H, Inomata H, Nose Y. Prognostic factors of vision in patients with Behçet disease. *Ophthalmology* 1995;102:317-321.
29. Davatchi F, Shahram F, Chams C, Chams H, Nadji A, Jamshidi AR, Akbarian M, Gharibdoost F. The influence of gender on the frequency of clinical symptoms in Behcet's disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2003;528:65-66.
30. Ohno S, Aoki K, Sugiura S, Nakayama E, Itakura K. Letter: HL-A5 and Behcet's disease. *Lancet* 1973;2:1383-1384.
31. GÜL A, Ohno S. HLA-B*51 and Behcet Disease. *Ocular Immunology and Inflammation* 2012;20:37-43.
32. Fietta P. Behçet's disease: familial clustering and immunogenetics. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2005;23.
33. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *The New England Journal of Medicine* 1999 341:1284-1291.
34. Salvarani C, Boiardi L, Mantovani V, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, Salvi F, Malatesta R, Molinotti C, Govoni M, Trotta F, Filippini D, Paolazzi G, Viggiani M. Association of MICA alleles and HLA-B51 in Italian patients with Behçet's disease. *The Journal of Rheumatology* 2001; 28:1867.
35. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systemic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis and Rheumatism* 2009;61:1287.
36. Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker PI, Gul A, Kastner DL, Remmers EF. Behcet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014;111:8867-8872.
37. Montes-Cano MA, Conde-Jaldon M, Garcia-Lozano JR, Ortiz-Fernandez L, Ortego-Centeno N, Castillo-Palma MJ, Espinosa G, Graña-Gil G, González-Gay MA, Barnosi-Marín AC, Solans R, Fanlo P, Camps T, Castañeda S, Sánchez-Bursón J, Núñez-Roldán A, Martín J, González-Escribano MF. HLA and non-HLA genes in Behcet's disease: a multicentric study in the Spanish population. *Arthritis Research and Therapy* 2013;15:145.

38. Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Okada E, Yamakawa R, Yuasa T, Fujioka T, Ohno S, Bahram S, Mizuki N. Genetics of Behcet disease inside and outside the MHC. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010;69:747–754.
39. Maldini C, Lavalley MP, Cheminant M, de Menthon M, Mahr A. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:887–900.
40. Kang EH, Kim JY, Takeuchi F, Kim JW, Shin K, Lee EY, Lee YJ, Lee EB, Park MH, Song YW. Associations between the HLA-A polymorphism and the clinical manifestations of Behcet's disease. *Arthritis Research and Therapy* 2011;13:49.
41. Gedik-Oğuz Y, Yalçındağ FN. Üveiti olan ve olmayan Behçet hastalarında MEFV gen mutasyonlarının sıklıklarının karşılaştırılması. Tez çalışması 2013.
42. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, Le JM, Yang B, Korman BD, Cakiris A, Aglar O, Emrence Z, Azakli H, Ustek D, Tugal-Tutkun I, Akman-Demir G, Chen W, Amos CI, Dizon MB, Kose AA, Azizlerli G, Erer B, Brand OJ, Kaklamani VG, Kaklamani P, Ben-Chetrit E, Stanford M, Fortune F, Ghabra M, Ollier WE, Cho YH, Bang D, O'Shea J, Wallace GR, Gadina M, Kastner DL, Gül A. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R–IL12RB2 regions associated with Behcet's disease. *Nature Genetics* 2010;42:698–702.
43. Xavier JM, Shahram F, Davatchi F, Rosa A, Crespo J, Abdollahi BS, Nadji A, Jesus G, Barcelos F, Patto JV, Shafiee NM, Ghaderibarim F, Oliveira SA. Association study of IL10 and IL23R–IL12RB2 in Iranian patients with Behcet's disease. *Arthritis and Rheumatism* 2012;64:2761–2772.
44. Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, Ito N, Kera J, Okada E, Yatsu K, Song YW, Lee EB, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Takeno M, Sugita S, Mochizuki M, Bahram S, Ishigatsubo Y, Inoko H..

- Genome-wide association studies identify IL23R–IL12RB2 and IL10 as Behcet’s disease susceptibility loci. *Nature Genetics* 2010;42:703–706.
45. Hou S, Yang Z, Du L, Jiang Z, Shu Q, Chen Y, Li F, Zhou Q, Ohno S, Chen R, Kijlstra A, Rosenbaum JT, Yang P. Identification of a susceptibility locus in STAT4 for Behcet’s disease in Han Chinese in a genome-wide association study. *Arthritis and Rheumatism* 2012;64:4104–4113.
 46. Li H, Liu Q, Hou S, Du L, Zhou Q, Zhou Y, Kijlstra A, Li Z, Yang P. TNFAIP3 gene polymorphisms confer risk for Behcet’s disease in a Chinese Han population. *Human Genetics* 2013;132:293–300.
 47. Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sacli FS, Erer B, Inoko H, Emrence Z, Cakar A, Abaci N, Ustek D, Satorius C, Ueda A, Takeno M, Kim Y, Wood GM, Ombrello MJ, Meguro A, Gül A, Remmers EF, Kastner DL. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behcet’s disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nature Genetics* 2013;45:202–207.
 48. Karasneh J, Gül A, Ollier WE, Silman AJ, Worthington J. Whole-genome screening for susceptibility genes in multicase families with Behcet’s disease. *Arthritis and Rheumatism* 2005;52:1836–1842.
 49. Xavier JM, Shahram F, Sousa I, Davatchi F, Matos M, Abdollahi BS, Sobral J, Nadji A, Oliveira M, Ghaderibarim F, Shafiee NM, Oliveira SA. FUT2: filling the gap between genes and environment in Behcet’s disease? *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015;74:618-624.
 50. Chang JT, Shevach EM, Segal BM. Regulation of interleukin (IL)-12 receptor beta2 subunit expression by endogenous IL-12: a critical step in the differentiation of pathogenic autoreactive T cells. *The Journal of Experimental Medicine* 1999;189:969–978.
 51. Behçet H. Some observations on the clinical Picture of so-called triple symptom complex. *Dermatologica* 1940;81:73-78.
 52. Eglin RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH. Detection of RNA complementary to herpes simplex virus in mononuclear cells from patients with Behcet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet* 1982;2:1356-1361.

53. The Behçet's Disease Research Committee of Japan. Skin hypersensitivity to streptococcal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behçet's disease—a multicenter study. *The Journal of Rheumatology* 1989;16:506.
54. Kaneko F, Oyama N, Yanagihori H, Isogai E, Yokota K, Oguma K. The role of streptococcal hypersensitivity in the pathogenesis of Behçet's disease. *European Journal of Dermatology* 2008;18:489-498.
55. Pacor ML, Biasi D, Lunardi C, Cortina P, Caramaschi P, Girelli D, Botto M, Urbani G, Lombardo G, Bambara LM. Cyclosporin in Behçet's disease: results in 16 patients after 24 months of therapy. *Clinical Rheumatology* 1994;13:224-227.
56. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2003;21:44-48.
57. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Current Opinion in Rheumatology* 2005;17:586-599.
58. Talaat RM, Ashour ME, Bassyouni IH, Raouf AA. Polymorphisms of interleukin 6 and interleukin 10 in Egyptian people with Behçet's disease. *Immunobiology* 2014;219:573-582.
59. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *The Journal of Clinical Investigation* 2006;116:1218-1222.
60. Steinman L. Mixed results with modulation of TH-17 cells in human autoimmune diseases. *Nature Immunology* 2010;11:41-44.
61. Kaburaki T, Fujino Y, Kawashima H, Merino G, Numaga J, Chen J, Matsushima K. Plasma and whole-blood chemokine levels in patients with Behçet's disease. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2003;241:353-358.
62. Bozoğlu E, Dinç A, Erdem H, Pay S, Şimsek I, Koçar I. Vascular endothelial growth factor and monocyte chemoattractant protein-1 in Behçet's patients with venous thrombosis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2005;23:354-358.

63. Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. *Medical Microbiology and Immunology* 2003;192:149-155.
64. Öztaş P, Lortlar N, Polat M, Alli N, Ömeroğlu S, Basman A. Caspase-9 expression is increased in endothelial cells of active Behçet's disease patients. *International Journal of Dermatology* 2007;46:172-176.
65. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gül A, Onoe K, Isogai E. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2003;60:1903-1922.
66. Gül A, Ozbek U, Oztürk C, İnanç M, Koniçe M, Özçelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behçet's disease. *British Journal of Rheumatology* 1996;35:1178-1180.
67. Mammo L, Al-Dalaan A, Bahabri SS, Saour JN. Association of factor V Leiden with Behçet's disease. *The Journal of Rheumatology* 1997;24:2196-2198.
68. Ateş A, Aydınтуğ O, Ölmez U, Düzgün N, Duman M. Serum homocysteine level is higher in Behçet's disease with vascular involvement. *Rheumatology International* 2005;25:42-44.
69. Lee YJ, Kang SW, Yang JI, Choi YM, Sheen D, Lee EB, Choi SW, Song YW. Coagulation parameters and plasma total homocysteine levels in Behçet's disease. *Thrombosis Research* 2002;106:19-24.
70. Kone-Paut I, Geisler I, Wechsler B, Ozen S, Ozdogan H, Rozenbaum M, Touitou I. Familial aggregation in Behçet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *The Journal of Pediatrics* 1999;135:89-93.
71. Boyvat A. Behçet Hastalığında Deri ve Mukoza Belirtileri. *Türkderm Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*. 2009;2:42-7.
72. Rogers RS, 3rd. Recurrent aphthous stomatitis in diagnosis of Behçet's disease. *Yonsei Medical Journal* 1997;38:370-379.
73. Gürler A, Boyvat, A, Türsen, U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Medical Journal* 1997;38:423-427.
74. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2004;18:291-311.

75. Bagan JV, Sanchis JM, Millian MA, Penarrocha M, Silvestre FJ. Recurrent aphthous stomatitis. A study of clinical characteristics of lesions in 93 cases. *Journal of Oral Pathology and Medicine* 1991;20:395-397.
76. Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoğlu Y, Kandı B, Büyükkara S, Keseroğlu O, Uzun S, Tursen U, Seyhan M, Akman A. Clinical features and natural course of Behcet's disease in 661 cases: a multicentre study. *The British Journal of Dermatology* 2007;157:901-906.
77. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Yonsei Medical Journal* 2007;48:573-585.
78. Dinç A, Şimşek İ. Skin manifestations of Behçet's Disease. In: Matucci-Cerinic M, Furst D, Fiorentino D. *Skin Manifestations in Rheumatic Disease*. Springer, New York, NY.
79. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yılmaz R. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *International Journal of Dermatology* 1998;37:839-842.
80. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Filipe P, Freitas JP. Mucocutaneous manifestations of Behçet's disease. *Acta Reumatologica Portuguesa* 2013;38:77-90.
81. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 2003;37:92-99.
82. Mat M, Tüzün Y. Paterji fenomeni. *Dermatolojide Gelişmeler* 1993;2.
83. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoğlu M. Behcet's disease in the Middle East. *Clinics in Dermatology* 1999;17:209-223.
84. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. *Annales de Medecine Interne* 1999;150:488-498.
85. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *International Journal of Dermatology* 2003;42:346-351.
86. Demiroğlu H, Barişta I, Dündar S. Risk factor assessment and prognosis of eye involvement in Behçet's disease in Turkey. *Ophthalmology* 1997;104:701-705.

87. Kim HB. Ophthalmologic manifestation of Behcet's disease. *Yonsei Medical Journal* 1997;38:390-394.
88. Yalçındağ FN, Özdal PC, Özyazgan Y, Batioğlu F, Tugal-Tutkun I; BUST Study Group. Demographic and clinical characteristics of uveitis in Turkey: the first national registry report. *Ocular Immunology and Inflammation* 2018;26:17-26.
89. Türkçüoğlu P. Behcet's disease and retinal vasculitis. *Journal of Retina-Vitreous* 2012;20:130-135.
90. Tugal-Tutkun I. Behçet's uveitis. *Middle East African Journal of Ophthalmology* 2009;16:219-224.
91. Ramsay A, Lightman S. Hypopyon uveitis. *Survey of Ophthalmology* 2001;46:1-18.
92. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Kir N, Urgancioglu M. Neovascularization of the optic disc in Behçet's disease. *Japanese Journal of Ophthalmology* 2006;50:256-265.
93. Tugal-Tutkun I, Önal S, Altan-Yaycioglu R, Altunbaş HH, Urgancıoğlu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *American Journal of Ophthalmology* 2004;138:373-80.
94. Evereklioğlu C, İlhan Ö. Okular Behçet Hastalığı. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 2007;3:21-25.
95. Özyazgan Y, Uçar D, Hatemi G, Yazıcı Y. Ocular involvement of Behçet's syndrome: a comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 2015;49:298-306.
96. Can M, Direskeneli H. Behçet Hastalığında Kas, İskelet Sistemi ve Damar Tutulumu. *Türkderm Turkish Archives of Dermatology and Venereology* 2009;43:54-60.
97. Maghraoui AE, Tabache F, Bezza A, Abouzahir A, Ghafir D, Ohayon V, Archane MI. A controlled study of sacroiliitis in Behçet's disease. *Clinical Rheumatology* 2001;20:189.
98. Abdallah MA, Ragab N, Khalil R, Kamel N. Circulating immune complexes in various forms of Behcet's disease. *International Journal of Dermatology* 1995;34:841-845.

99. Ghate JV, Jarizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999;40:1-18.
100. Lee SK, Lee J. Behcet's disease-a rheumatologic perspective. *Yonsei Medical Journal* 1997;38:395-400.
101. Kim HA, Choi KW, Song YW. Arthropathy in Behcet's disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1997;26:125-129.
102. Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, Koçer N, Yazıcı H. Behcet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *Journal of Neurology* 2001;248:95-103.
103. Serdaroglu P, Yazici H, Ozdemir C, Yurdakul S, Bahar S, Aktin E. Neurologic involvement in Behcet's syndrome. A prospective study. *Archives of Neurology* 1989;46:265-269.
104. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain* 1999;122:2171.
105. Koc Y, Güllü I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, Batman F, Kansu T, Balkanci F, Akkaya S. Vascular involvement in Behcet's disease. *The Journal of Rheumatology* 1992;19:402-410.
106. Lie JT. Vascular involvement in Behcet's disease: arterial and venous and vessels of all sizes. *The Journal of Rheumatology* 1992;19:341-343.
107. Dilşen N, Azizlerli G, Akman G. Behçet Hastalığı. *Aktüel Tıp dergisi* 1997;2:62.
108. Hamuryudan V, Melikoğlu M. Vascular Disease in Behçet's Syndrome. Chapter 7:115-133.
109. Bechgaard P. Etilfaelds af recidiverende aphtos stomatitis ledsaget af conjunctivitis og ulcerationer paa genitalia og hud. *Ugeskr Laeger* 1940; 102:1019-1023.
110. Doğanavşargil E, Keser G. Behçet hastalığı. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 2005;1:80-91.
111. Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease. *Digestive Diseases and Sciences* 2009;54:201-207.

112. Necati Ö. Behçet hastalığında gastrointestinal tutulum. *Turkderm Turkish Archives of Dermatology and Venereology* 2009;43:65-68.
113. Ardalan MR, Sadreddini S, Noshad H, Ebrahimi A, Molaefard M, Somi MH, Shoja MM. Renal involvement in Behcet's disease. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 2009;20:618-622.
114. Geri G, Wechsler B, Thi Huong du L, Isnard R, Piette JC, Amoura Z, Resche-Rigon M, Cacoub P, Saadoun D. Spectrum of cardiac lesions in Behçet's disease: a series of 52 patients and review of the literature. *Medicine* 2012;91:25.
115. Mogulkoc N, Burgess MI, Bishop PW. Intracardiac thrombus in Behçet's disease: a systematic review. *CHEST Journal* 2000;118:479-487.
116. Onder M, Gurer MA. The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2001;15:126-136.
117. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990;335:1078.
118. De Laey JJ. Fluorescein angiography in posterior uveitis. *International Ophthalmology Clinics* 1995;35:33-58.
119. Leung CK, Lam S, Weinreb RN, Liu S, Ye C, Liu L, He J, Lai GW, Li T, Lam DS. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: analysis of the retinal nerve fiber layer map for glaucoma detection. *Ophthalmology* 2010;117:1684-1691.
120. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-1181.
121. Lumbrosso B, Rosen R, Rispoli M. Principles and techniques of the spectral OCT in: *Understanding spectral OCT*. 1st ed, Italy, I.N.C. Innovation-News Communication. 2007:7-8.
122. Izatt JA, Choma MA: *Theory of Optical Coherence Tomography in: Optical Coherence Tomography Technology and Applications*. Drexler W, Fujimoto JG. 1st ed, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2008:47-72.

123. Gupta V, Gupta P, Singh R, Dogra MR, Gupta A. Spectral-domain Cirrus high definition optical coherence tomography is better than time-domain Stratus optical coherence tomography for evaluation of macular pathologic features in uveitis. *American Journal of Ophthalmology* 2008;145:1018-1022.
124. Strouthidis NG, Grimm J, Williams GA, Cull GA, Wilson DJ, Burgoyne CF. A comparison of optic nerve head morphology viewed by spectral domain optical coherence tomography and by serial histology. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2010;51:1464-1474.
125. Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nature Biotechnology* 2003;21:1361-1367.
126. Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Spectral-domain optical coherence tomography use in macular diseases: a review. *Ophthalmologica* 2010;224:333-340.
127. Nakayama M, Keino H, Okada AA, Watanabe T, Taki W, Inoue M, Hirakata A. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in Vogt–Koyanagi–Harada disease. *Retina* 2012;32:2061-2069.
128. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina* 2009;29:1469-1473.
129. Wei WB, Xu L, Jonas JB, Shao L, Du KF, Wang S, Chen CX, Xu J, Wang YX, Zhou JQ. Subfoveal choroidal thickness: the Beijing eye study. *Ophthalmology* 2013;120:175-180.
130. McClure ME, Hart PM, Jackson AJ, Stevenson MR, Chakravarthy U. Macular degeneration: do conventional measurements of impaired visual function equate with visual disability? *The British Journal of Ophthalmology* 2000;84:244-250.
131. Liu H, Bittencourt MG, Wang J, Sophie R, Annam R, Ibrahim MA, Sepah YJ, Moradi A, Scholl HP, Nguyen QD. Assessment of central retinal sensitivity employing two types of microperimetry devices. *Translational Vision Science and Technology* 2014;3:3.
132. Do DV. Detection of new-onset choroidal neovascularization. *Current Opinion in Ophthalmology* 2013;24:244-247.

133. Midea E. Microperimetry. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologica* 2006;81:183-186.
134. Rohrschneider K, Bultmann S, Springer C. Use of fundus perimetry (microperimetry) to quantify macular sensitivity. *Progress in Retinal and Eye Research* 2008;27:536-548.
135. Acton JH, Greenstein VC. Fundus-driven perimetry (microperimetry) compared to conventional static automated perimetry: similarities, differences, and clinical applications. *Canadian Journal of Ophthalmology* 2013;48:358-363.
136. Markowitz SN. Microperimeters and microperimetry: new technology in ophthalmology with far-reaching applications. *Canadian Journal of Ophthalmology* 2013;48:347-348.
137. Enoch JM. Quantitative layer-by-layer perimetry: an update. *American Journal of Optometry and Physiological Optics* 1982; 59:952–953.
138. Kuo HK, Lai IC, Fang PC, Teng MC. Ocular complications after a sub-tenon injection of triamcinolone acetonide for uveitis. *Chang Gung Medical Journal* 2005;28:85-89.
139. Yalçındağ FN, Can E, Özdemir Ö. Intravenous methylprednisolone pulse therapy for acute posterior segment uveitis attacks in Behçet's disease. *Annals of Ophthalmology (Skokie)* 2007;39:194-197.
140. Markomichelakis N, Delicha E, Masselos S, Fragidaki K, Kaklamanis P, Sfikakis PP. A single infliximab infusion vs corticosteroids for acute panuveitis attacks in Behçet's disease: a comparative 4-week study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:593-597.
141. Atmaca LS, Yalçındağ FN, Özdemir Ö. Intravitreal triamcinolone acetonide in the management of cystoid macular edema in Behçet's disease. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2007;245:451-456.
142. Tuncer S, Yılmaz S, Urgancıoğlu M, Tugal-Tutkun I. Results of triamcinolone acetonide (IVTA) injection for the treatment of panuveitis attacks in patients with Behçet disease. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2007;23:395-401.

143. Oh EK, Lee EK, Yu HG. Long-term results of fluocinolone acetonide intravitreal implant in Behçet intractable posterior uveitis. *Canadian Journal of Ophthalmology* 2014;49:273-278.
144. Jack J. Kanski: Klinik Oftalmoloji. Üveitlerin Tedavisi. 7. Baskı. Nobel Tıp kitabevleri 2017;317.
145. Palestine AG, Kolfenbach JR, Ozzello DJ. Rheumatologists and Ophthalmologists Differ in Treatment Decisions for Ocular Behçet Disease. *Journal of Clinical Rheumatology* 2016;22:316-319.
146. Rokutanda R, Kishimoto M, Okada M. Update on the diagnosis and management of Behçet's disease. *Open Access Rheumatology* 2014;7:1-8.
147. Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H. Central nervous system symptoms in patients with Behçet's disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology* 1999;106:586-589.
148. Moorthy RS (ed.), O'Dwyer PA(Çeviri ed.) Göziçi Enflamasyonu ve Üveit. American Academy of Ophthalmology. 2011-2012:109-13.
149. Kötter I, Günaydin I, Batra M, Vonthein R, Stübiger N, Fierlbeck G, Melms A. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behçet's disease under cyclosporin A (CSA) than under other medications results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clinical Rheumatology* 2006;25:482-486.
150. Mesquida M, Molins B, Llorenç V, Hernandez MV, Espinosa G, Dick AD, Adan A. Current and future treatments for Behçet's uveitis: road to remission. *International Ophthalmology* 2014;34:365-381.
151. Kötter I, Zierhut M, Eckstein A, Vonthein R, Ness T, Günaydin I, Grimbacher B, Blaschke S, Peter HH, Kanz L, Stübiger N. Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behçet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *The British Journal of Ophthalmology* 2003;87:423-431.
152. El-Asrar AM, Struyf S, Kangave D, Al-Obeidan SS, Opdenakker G, Geboes K, Van Damme J. Cytokine profiles in aqueous humor of patients with different clinical entities of endogenous uveitis. *Clinical Immunology* 2011;139:177-184.

153. Ahn JK, Yu HG, Chung H, Park YG. Intraocular cytokine environment in active Behçet uveitis. *American Journal of Ophthalmology* 2006;142:429-434.
154. Dick AD, Forrester JV, Liversidge J, Cope AP. The role of tumour necrosis factor (TNF-alpha) in experimental autoimmune uveoretinitis (EAU). *Progress in Retinal and Eye Research* 2004;23:617-637.
155. Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, Sugita S, Ueno S, Yoshizaki K, Inaba G. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *The Journal of Rheumatology* 2004;31:1362-1368.
156. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancıoğlu M, Kamali S, Kasapoglu E, Inanc M, Gül A. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is refractory to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease. An open-label trial. *Arthritis and Rheumatism* 2005;52:2478-2484.
157. Takase K, Ohno S, Ideguchi H, Uchio E, Takeno M, Ishigatsubo Y. Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behçet disease related uveitis. *Rheumatology International* 2011;31:243-245.
158. Perra D, Alba MA, Callejas JL, Mesquida M, Rios-Fernandez R, Adan A, Ortego N, Cervera R, Espinosa G. Adalimumab for the treatment of Behçet's disease: experience in 19 patients. *Rheumatology (Oxf)* 2012;51:1825-1831.
159. Olivieri I, Leccese P, D'Angelo S, Padula A, Nigro A, Palazzi C, Coniglio G, Latanza L. Efficacy of adalimumab in patients with Behçet's disease unsuccessfully treated with infliximab. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2011;29:54-57.
160. Galor A, Perez VL, Hammel JP, Lowder CY. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology* 2006;113:2137-2323.

161. Jorizzo JL. Behçet's disease. Freedberg IM, Ersen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.
162. Pamuk Ö, Çakır N. Behçet Hastalığı epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Journal of International Medical Sciences 2005;1:3-9.
163. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM. Epidemiology and clinical characteristics of Behcet's disease in the US: a population-based study. Arthritis and Rheumatism 2009;61:600-604.
164. Kitaichi N, Miyazaki A, Iwata D, Ohno S, Stanford MR, Chams H. Ocular features of Behçet's disease: an international collaborative study. The British Journal of Ophthalmology 2007;91:1579-1582.
165. Krause I, Mader R, Sulkes J, Paul M, Uziel Y, Adawi M, Weinberger A. Behçet's disease in Israel: the influence of ethnic origin on disease expression and severity. The Journal of Rheumatology 2001;28:1033-1036.
166. Ataş M, Yuvacı İ, Demircan S, Güler E, Altunel O, Pangal E, Göktaş A, Sütbeyaz S, Zararsız G. Evaluation of the Macular, Peripapillary Nerve Fiber Layer and Choroid Thickness Changes in Behçet's Disease with Spectral-Domain OCT. Journal of Ophthalmology 2014;2014.
167. Kempen JH, Van Natta ML, Altaweel MM, Dunn JP, Jabs DA, Lightman SL, Thorne JE, Holbrook JT. Factors Predicting Visual Acuity Outcome in Intermediate, Posterior, and Panuveitis: The Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial. American Journal of Ophthalmology 2015;160:1133-41.
168. Marno JG. The rate of visual loss in Behçet's disease. Archives of Ophthalmology 1970;84:451-452.
169. Mishima S, Masuda K, Izawa Y, Mochizuki M, Namba K. Behçet's disease in Japan: ophthalmological aspects. Transactions of the American Ophthalmological Society 1979;77:225-279.
170. Benezra D, Cohen E. Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. The British Journal of Ophthalmology 1986;70:589-592.

171. Kump LI, Moeller L, Reed GF, Kurup SK, Nussenblatt RB, Levy-Clarke GA. Behçet's disease: comparing 3 decades of treatment response at the National Eye Institute. *Canadian Journal of Ophthalmology* 2008;43:468-472.
172. Yalçındağ FN, Kızıltunç PB, Savku E. Evaluation of Intraocular Inflammation with Laser Flare Photometry in Behçet Uveitis. *Ocular Immunology and Inflammation* 2016;25:1-5.
173. Coskun E, Gürler B, Pehlivan Y, Kısacık B, Okumuş S, Yayışpayı R, Özcan E, Onat AM. Enhanced depth imaging optical coherence tomography findings in Behçet disease. *Ocular Immunology and Inflammation* 2013;21:440-445.
174. Unoki N, Nishijima K, Kita M, Hayashi R, Yoshimura N. Structural changes of fovea during remission of Behçet's disease as imaged by spectral domain optical coherence tomography. *Eye (Lond)* 2010;24:969-975.
175. Markowitz SN. Visual function and glaucoma. *Ophthalmology* 2011;118:2528-2529.
176. Yodoi Y, Tsujikawa A, Kameda T, Otani A, Tamura H, Mandai M, Yoshimura N. Central retinal sensitivity measured with the microperimeter-1 after photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *American Journal of Ophthalmology* 2007;143:984-994.
177. Pearce E, Sivaprasad S, Chong NV. Comparing fixation location and stability in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with or without ranibizumab. *Eye* 2011;25:149-153.
178. Özdemir H, Karaçorlu SA, Şentürk F, Karacorlu M, Uysal O. Assessment of macular function by microperimetry in unilateral resolved central serous chorioretinopathy. *Eye* 2008;22:204-208.
179. Roesel M, Heimes B, Heinz C, Henschel A, Spital G, Heiligenhaus A. Comparison of retinal thickness and fundus-related microperimetry with visual acuity in uveitic macular oedema. *Acta Ophthalmologica* 2011;89:533-537.